

# Rituximab en el manejo de miositis refractaria: a propósito de dos casos

## Rituximab in the treatment of refractory myositis: On purpose of two cases

Ofelia Mendoza-de los Santos,<sup>1</sup> Alfredo Berrocal-Kasay,<sup>2</sup> Armando Calvo-Quiroz<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se presenta dos casos de miositis, uno con dermatomiositis y otro con polimiositis, que fueron refractarios al tratamiento con esteroides (prednisona y metilprednisolona) y citotóxicos (aziatropina y ciclofosfamida). Se administró rituximab y se obtuvo mejoría clínica y disminución de las actividades enzimáticas en las semanas siguientes.

**PALABRAS CLAVE.** Miositis, polimiositis, dermatomiositis, esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab.

### ABSTRACT

It is showed two cases of myositis (one with dermatomyositis and another with polymyositis) that did not respond to treatment with steroids (prednisone and methylprednisolone) and cytotoxic drugs (azathioprine and cyclophosphamide). Rituximab was administered and a good clinical response and diminished enzymatic activities were obtained on the following weeks.

**KEY WORDS.** Myositis, polymyositis, dermatomyositis, steroids, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab.

### INTRODUCCIÓN

La miositis es una enfermedad inflamatoria del músculo estriado que ocasiona debilidad muscular progresiva y elevación de enzimas musculares.<sup>1</sup> Se denomina polimiositis (PM) a los casos con miositis sin compromiso dérmico y dermatomiositis (DM) a los casos con compromiso inflamatorio muscular y lesiones

dérmicas características (eritema malar, heliotropo, pápulas de Gottron).<sup>2</sup> El tratamiento de la miositis incluye el uso de corticoides y citotóxicos (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida). Sin embargo, existen casos que no responden a la terapia convencional y requieren tratamiento más agresivo. Recientemente, se han reportado casos con miositis refractaria al tratamiento clásico que respondieron favorablemente al uso de rituximab (RTX).<sup>3</sup>

Rituximab (Mabthera®, Roche) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra linfocitos B que expresan receptores CD20, que ha mostrado beneficio en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica inmune.<sup>4,6</sup>

Recientemente, un estudio abierto en seis pacientes con dermatomiositis mostró mejoría clínica en todos ellos.<sup>7</sup> Estos hallazgos nos incentivaron a usar RTX en dos pacientes, el primero con diagnóstico de DM y el segundo con PM, que no respondían adecuadamente al tratamiento convencional. En este reporte, se describe esta experiencia y se realiza una revisión de la literatura concerniente a este tema.

1. Médico residente, Servicio de Inmuno-reumatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

2. Médico reumatólogo, Servicio de Inmuno-reumatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Universidad Peruana Cayetano Heredia.



## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

### CASO 1

Paciente varón de 69 años, que inició su enfermedad en octubre de 2008, con lesiones eritematosas en la cara anterior del tórax superior y eritema malar. Dos meses después, notó disminución de fuerza para levantarse y subir escaleras. El examen físico mostró eritema malar, heliotropo y el signo de Gottron en las manos; además, se halló fuerza muscular 3 y Gowers positivo. En ese momento, el laboratorio reveló: creatina fosfoquinasa (CPK), 17 900 U/L (normal < 218 U/L); deshidrogenasa láctica (DHL) 1, 648 U/L; aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO), 682 U/L; alanino transferasa (ALT, antes TGP), 290 U/L; hemoglobina, 15,3 g/dL; VIH, negativo; hormona tirotrópica (TSH) ultrasensible, normal. Radiografía de tórax normal y PPD < 5 mm.

Se inició prednisona, 70 mg/d (1 mg/kg/d), mientras era evaluado por oncología, cuya evaluación (clínica, tomografía y marcadores tumorales) no mostró neoplasia oculta. El tratamiento con prednisona se inició el 21-1-09 (junto con suplementos de calcio y vitamina D). Dos semanas después empeoró la fuerza muscular y el paciente refería dificultad para erguir el cuello, por lo que se añadió azatioprina, 100 mg/d. Dos semanas después, a pesar del tratamiento con azatioprina, la fuerza muscular empeoró y el paciente requirió usar silla de ruedas. En este momento, la CPK era 13 600 U/L y se decidió iniciar pulso de metilprednisolona (MP), 1 g/d, intravenoso, por tres días consecutivos. Una semana después de estas megadosis de MP, la CPK disminuyó a 5 900 U/L, la fuerza muscular seguía en 3, con marcada debilidad de los músculos extensores del cuello. Cuatro semanas después (25-03-09), la fuerza muscular no mejoraba y la CPK era 2 870 U/L.

El paciente empezó a presentar disfagia, seguía con marcada debilidad de los músculos extensores del cuello y en silla de ruedas. Por esta situación, se añadió a la terapia inicial (prednisona más azatioprina), rituximab (RTX) 1 g, intravenoso, el 29-03-09, y 1 g, intravenoso, el 14-04-09. Diez días después del primer ciclo de RTX, la CPK fue 1 819 U/L. Doce días después del segundo ciclo de RTX (SC-RTX), el paciente notó mejoría de la fuerza muscular, se levantó de la silla de ruedas y ya no presentó debilidad de los músculos extensores del cuello. Cinco semanas después del SC-RTX, la CPK fue 493 U/L; se mantuvo la azatioprina, 100 mg/d, y se disminuyó gradualmente la prednisona. A las nueve semanas del SC-RTX, la CPK fue 215 U/L. En ese momento, la fuerza muscular era 4, caminaba con mínima dificultad y refería mayor facilidad para subir escaleras por sí mismo.

### CASO 2

Paciente mujer de 29 años, a quien se le hizo el diagnóstico de PM, en Japón, en enero de 2006, por presentar de forma progresiva debilidad proximal, elevación de enzimas musculares y electromiografía compatible con miopatía inflamatoria sin compromiso dérmico. Los estudios de TSH y VIH fueron negativos, la radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial bibasal y en la tomografía pulmonar se evidenció compromiso intersticial, tractos fibrosos y bronquiectasias. Se inició terapia con prednisona a 1 mg/kg/d, la que se fue disminuyendo de manera gradual. Posteriormente, se adicionó metotrexato y se mantuvo por dos años. Luego, presentó nuevamente exacerbación de la debilidad muscular, por lo que se decidió el cambio a azatioprina 100 mg/d (2 mg/kg/d), con lo que tuvo una mejoría leve.

En febrero de 2009, comenzó a presentar fiebre diaria cuantificada en 38 °C, asociada a mialgias y exacerbación de la debilidad muscular. Al examen se evidenció atrofia muscular marcada, fuerza muscular de 3 y Gowers positivo. CPK, 200 U/L; DHL, 778 U/L (normal hasta 618 U/L); AST, 41 U/L; ALT, 59 U/L. El hemograma mostró leucocitosis y hemoglobina de 12 g/dL. Se suspendió la azatioprina y se aumentó la dosis de prednisona a 1 mg/kg/d. La radiografía de tórax mostró la presencia de infiltrados alveolares e intersticiales, por lo que se realizaron los estudios para descartar infecciones crónicas por micobacterias y hongos y se completaron las pruebas para descartar neoplasias. Estas últimas no mostraron malignidad alguna. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares (ANA) positivo 1:160, con un patrón moteado, y en el perfil antígenos extractables del núcleo (ENA) solo el anticuerpo Anti-Jo1 fue positivo.

La dosis de prednisona se aumentó el 28-02-09 y la fiebre desapareció a la semana; sin embargo, cuatro semanas después, persistía con fuerza muscular 3 y Gowers positivo. En ese momento, la DHL era 765 U/L, por lo que se reinició azatioprina, 50 mg/d, y una semana después se aumentó a 100 mg/d (2 mg/kg/d). Dos semanas más tarde no se había evidenciado mejoría de la fuerza muscular y la DHL aumentó a 890 U/L, por lo que se incrementa la dosis de prednisona a 100 mg/d (2 mg/kg/d). Dos semanas después presentó nuevamente fiebre, mialgias y mayor dificultad para levantarse de la cama, por lo que se decidió iniciar pulsos intravenosos mensuales de ciclofosfamida, luego de haber descartado infecciones. La DHL disminuyó a 675 U/L, hubo leve mejoría de la fuerza muscular y desapareció la fiebre. Luego de un segundo pulso de ciclofosfamida, presentó

mayor debilidad muscular y DHL de 711 U/L. Por decisión de la paciente, se continuó con ciclofosfamida, vía oral, 100 mg/d. Dos semanas después, la DHL aumentó a 905 U/L, por lo que se decidió adicionar RTX; recibió 1 g, intravenoso, el 02-07-09, y 1 g, intravenoso, el 17-07-09. A los 23 días luego de la primera infusión, la DHL estaba en 321 U/L, y a la cuarta semana se notó mejoría de la fuerza muscular.

## DISCUSIÓN

La miositis es una enfermedad inflamatoria crónica del músculo que si no es tratada correctamente puede llevar a una discapacidad grave. El tratamiento clásico consiste en el uso de corticoides y, en algunos casos, el uso concomitante de citotóxicos como metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida.<sup>1</sup> Sin embargo, algunos pacientes no responden satisfactoriamente a la terapia convencional y se requieren otras terapias, como el uso de drogas biológicas.

El RTX es un anticuerpo monoclonal que depleta los linfocitos B CD20+ y respeta las células plasmáticas.<sup>4</sup> Estas propiedades explican que el RTX sea útil en el manejo de linfomas no Hodgkin.<sup>8</sup> Se reporta, además, eficacia en diferentes enfermedades autoinmunes.<sup>4,5,9,12</sup>

En la DM, se observa un infiltrado perivascular de linfocitos B, lo que sugiere un rol importante de esta subpoblación linfocitaria en la fisiopatología de esta enfermedad. Reportes tanto en DM juvenil como en pacientes adultos han descrito eficacia de rituximab en casos refractarios a terapia convencional.<sup>3,7,13,14</sup> Un estudio piloto abierto en pacientes con DM demostró mejoría del eritema en seis pacientes evaluados y mejoría de la fuerza muscular observada a partir de la cuarta semana de iniciar la infusión de RTX, con una mejoría máxima a las 12 semanas en dos pacientes y a las 24 semanas en otros dos.<sup>7</sup> Nuestro paciente con DM comenzó a mejorar su fuerza muscular a las cuatro semanas del inicio de la terapia con RTX, y se observó normalización de la CPK y mayor aumento de la fuerza muscular, a las 11 semanas de iniciar RTX.

En pacientes con PM, también existen reportes que señalan la eficacia de RTX en el tratamiento de pacientes refractarios a la terapia convencional con corticoides y citotóxicos.<sup>15,16</sup> Nuestra paciente presentó anti-Jo1 y enfermedad intersticial pulmonar, lo que define el síndrome antisintetasa. Si bien se ha descrito que los pacientes con este síndrome no tienen buena respuesta al tratamiento convencional, recientemente se ha reportado

que estos pacientes (sin enfermedad de tejido conectivo asociada) pueden responder favorablemente a rituximab.<sup>17</sup> Así, un reporte reciente describió un paciente con PM y síndrome antisintetasa asociado, que, al igual que el caso que reportamos, evolucionó favorablemente con el uso de RTX.<sup>15</sup> Estos hallazgos refuerzan el uso de RTX en casos de PM y síndrome antisintetasa. Nuestra paciente normalizó la DHL a las tres semanas de haber recibido la primera infusión y la mejoría de la fuerza muscular se evidenció a partir de la cuarta semana, lo cual también se ha descrito en la literatura.

Esperamos que los dos pacientes presentados puedan orientar a la comunidad médica para contemplar la posibilidad de utilizar rituximab en algunos pacientes con miositis refractaria al tratamiento convencional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wortmann R. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. In: Kelley W, Harris E, Urdi S, Sledge C (editors). *Textbook of Rheumatology*. Fifth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997.
2. Dalakas M. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis (review). *NEJM*. 1991;325:1487-98.
3. Noss E, Hausner D, Weinblatt M. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2006;33:1021-26.
4. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM*. 2004; 350:2572-81.
5. Chambers S, Isenberg D. Anti B-cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus*. 2005;14:210-14.
6. Cooper N, Stasi R, Cunningham S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with antiCD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol*. 2004;125:232-39.
7. Levine T. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: An open-label pilot study. *Arthr Rheum*. 2005;60:1-7.
8. Mc Laugh P, Hagemester F, Grillo A, et al. Rituximab in indolent lymphoma: the single agent pivotal trial. *Semin Oncol*. 1999;26(suppl 14):79-87.
9. Albert D, Khan S, Stansberg J, et al. A phase I trial of rituximab for treatment of SLE (abstract). *Arthr Rheum*. 2003;48:3659.
10. Shaw T, Quan J, Totoritis M. B cell therapy for RA: the rituximab experience (review). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl ii):55-9.
11. Cooper N, Stasi R, Cunningham S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with antiCD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Hematol*. 2004;125:232-39.
12. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:323-5.
13. Endo L, Theos A, Atkinson T. Use of rituximab in refractory juvenile dermatomyositis. *Arthr Rheum*. 2005;52(9, suppl): abstract 710.
14. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:264-6.
15. Lambo O, Kotb R, Maigne G, et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis: case report. *J Rheumatol*. 2005;32:1369-70.
16. Mok C, Ho L. Rituximab for refractory polymyositis: an open label study. *J Rheumatol*. 2007;34:1864-8.
17. Sem M, Molberg O, Lund B, Gran J. Rituximab treatment for antisyntetasa syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology*. 2009;48:968-71.

Correspondencia a:  
Dr. Alfredo Berrocal Kasay,  
alfredo.berrocal@upch.pe

Fecha de recepción: 14-07-10.  
Fecha de aprobación: 24-07-10.